



Kleingefäss-Vaskulitiden (GPA, eGPA, kryoglobulinämische Vaskulitis)

Themenblock Bewegungsapparat FS 2025

M. Becker, Klinik für Rheumatologie, USZ

Bewegungsapparat



Bewegungsapparat

Wirbelsäule
Gelenk-Arthrose

degenerative/belastungsbedingte Erkrankungen

Sehnen / Entesen
Periarthropathie
Bursitis
Synovitis villonodularis
Zyste / Ganglion
Nervenkompression

Lokalisiert

Myopathien (nicht entzündlich)
Fibromyalgie
Hypermobilität

Generalisiert

Weichteilerkrankungen

Osteogenesis imperfecta
Osteoporose
Osteomalazie
M. Paget
Hyperparathyreoidismus

Knochenerkrankungen

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

Weitere

Themenblock Bewegungsapparat: Rheumatologie

Entzündliche Erkrankungen

autoimmun/autoinflammatorisch

Juvenile idiopathische Arthritis
Rheumatoide Arthritis (RA)
Spondyloarthritis (SPA) axial und peripher
Psoriasisarthritis
Enteropathische SPA (Crohn/Colitis)
SAPHO
Reaktive Arthritis (HLA B27 pos.)

Spondyloarthritis

Systemischer Lupus erythematodes
Sjögren-Syndrom
Systemische Sklerose (TB IAS)
Poly-/Dermatomyositis (TB IAS)
Mixed connective tissue disease (6. SJ)

Kollagenosen

Kleingefäß-Vaskulitis (Granulomatose + Polyangiitis, Kryoglobulinämie)
Panarteriitis nodosa
Grossgefäß-Vaskulitis (Riesenzellarteriitis, Takayasu)
M. Behçet

Vaskulitiden

Polymyalgia rheumatica

Weitere

Sarkoidose (6. SJ)
Morbus Still
Zöliakie (Sprue)
IgG4-assoziierte Erkrankung

Kristallerkrankungen

Gicht
Calciumpyrophosphat-Arthropathie

Mikrobielle Erkrankungen

Infektarthritis (Bakterien inkl. Gonokokken, Viren, Mykobakterien)
Infekt assoziiert: reaktive Arthritis
Spondylodiszitis
Osteomyelitis
Borrelien (TB IAS)
M. Whipple

Kleingefäss-Vaskulitiden (GPA, eGPA, kryoglobulinämische Vaskulitis)

Lernziele der Lektion

Sie können zu den Krankheitsbildern der Vaskulitis der kleinen Gefässe (Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis und Kryoglobulinämische Vaskulitis) jeweils:

1. die Definition und Pathogenese beschreiben
2. die Anamnese durchführen sowie typische Symptome benennen und erkennen
3. weitere Abklärungen aufführen und typische Befunde erklären (inklusive Organbefall, Labor, Bildgebung)
4. Differentialdiagnosen erläutern
5. bei einem Patienten anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern
6. Therapieoptionen benennen

Was sind Vaskulitiden

Seltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen charakterisiert durch Entzündung von Blutgefässen

EINTEILUNGEN:

Nach Grösse der betroffenen Gefässe (-> Chapel Hill Nomenklatur, nächste Folie)

Primäre Vaskulitis - eigenständige Krankheitsentität vs.

Sekundäre Vaskulitis - Vaskulitis als Manifestation einer anderen Grunderkrankung:

- Kollagenosen (SLE, Sjögren), RA, Sarkoidose
- IBD
- paraneoplastisch (hämatologisch: lympho-/myeloproliferative Erkrankungen; solide Tumoren)
- infektiös (HBV, HCV, HIV, Mykobakterien, Lues)
- Medikamenten-induziert

Kleingefässvaskulitis: Immunkomplex-Vaskulitiden vs. Pauci-Immun (ANCA)

Was geschieht bei einer Vaskulitis ?

Auswirkungen der Vaskulitis am Blutgefäß



normal



Verengung (Stenose)

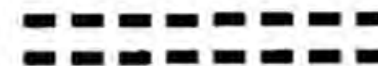


Verschuß



Aussackung (Aneurysma)

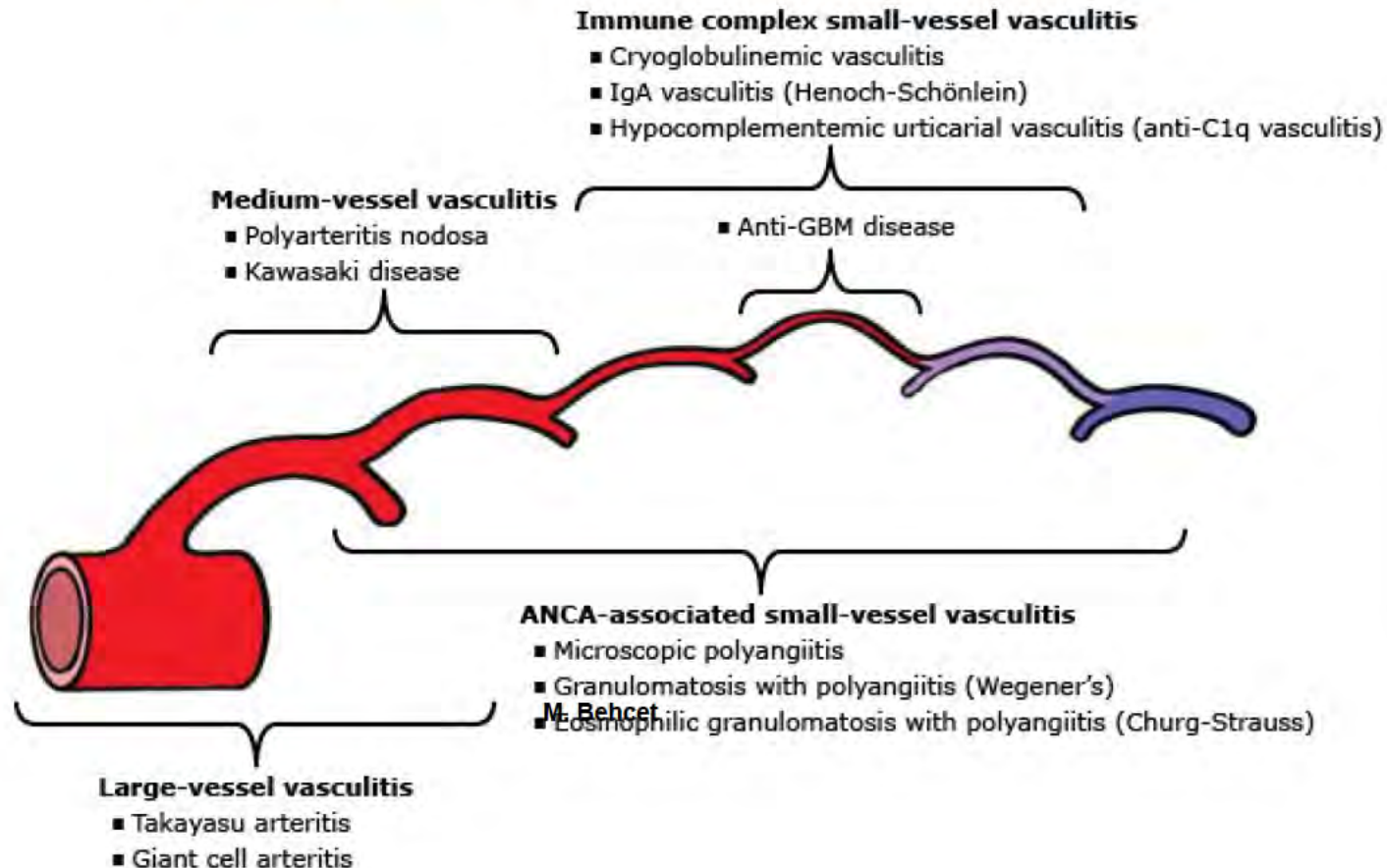
Bei grossen Gefässen

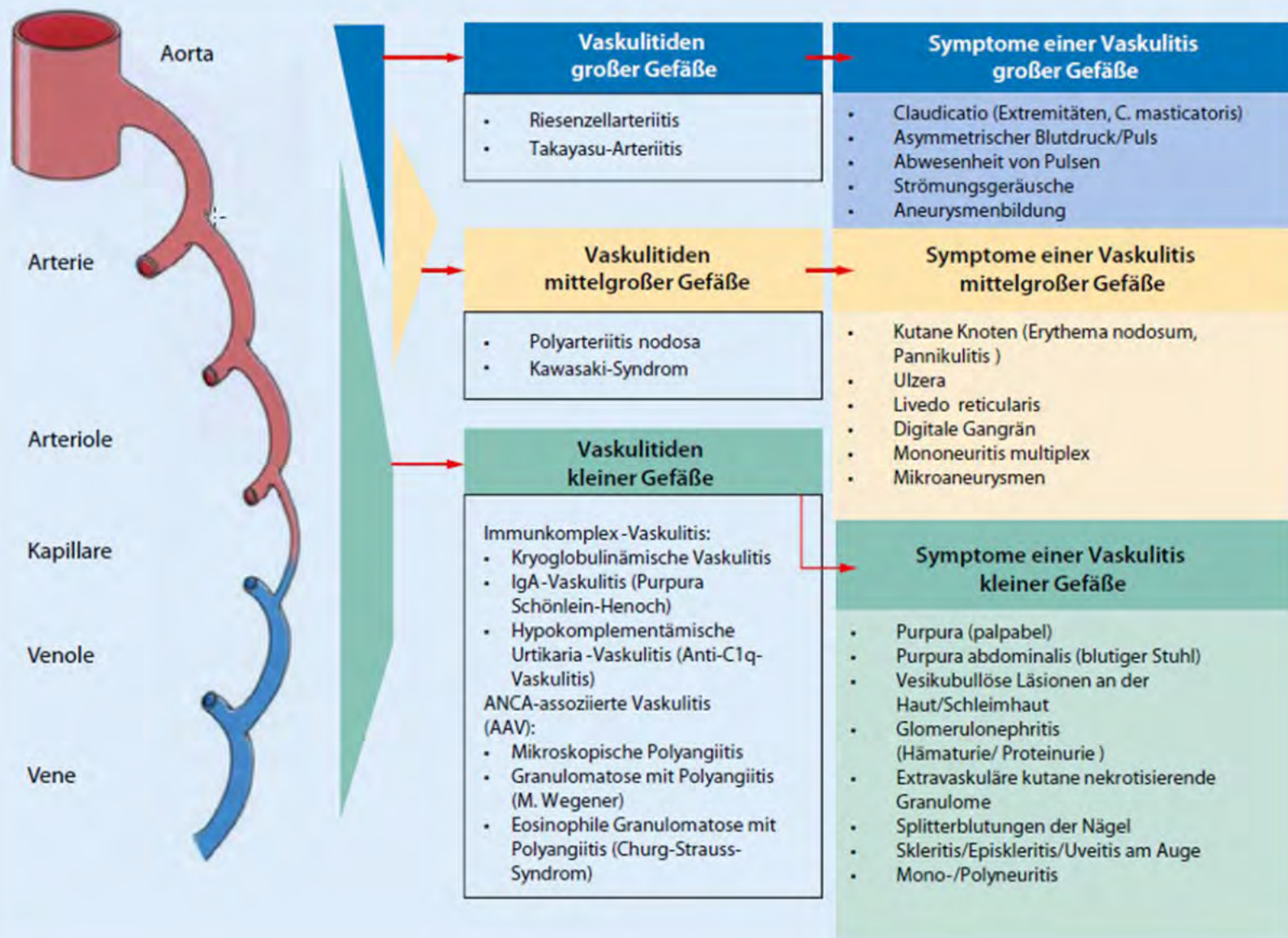


erhöhte Durchlässigkeit mit
Austritt von Blutbestandteilen
(z.B. an Lunge und Niere)

Bei kleinen Gefässen

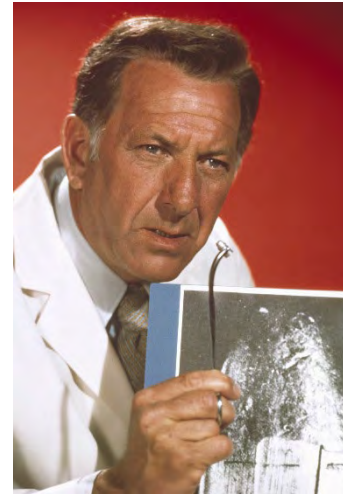
Einteilung der Vaskulitiden (Chapel Hill-Nomenklatur 2012)





Anamnese

- Typisch: Antibiotika-resistente Entzündung
- Allgemein: Fieber, Fatigue
- Prädisponierende Faktoren: Malignome,
 - Infektionen, Medikamente
- Organ-spezifische Anamnese:
 - Infarkte? Angina? Extremitätenischämie? (Herz, Mesenterialgefässe, Hirn)
 - Rote Augen? (Epi-/Skleritis)
 - Schmerzhaftes Exanthem? (Hautvaskulitis)
 - Blutiger Schnupfen? (GPA)
 - Parese/Sensibilitätsstörungen? (Neuropathie)
 - Hämoptysen? (alveoläre Kapillaritis)
 - Kopfschmerzen? (ZNS-Beteiligung b. Vaskulitis)
 - Arthralgien/Myalgien? (Arthritis/Myositis)



Laborwerte hilfreich zur Evaluation von Vaskulitiden

- BSR, CRP, ggf. Procalcitonin
- Diff-BB, Klin. Chemie
- U-Status (mit Sediment-Analyse: dysmorphe Erythrozyten, **Urin** red cell cast?)
- Blutkulturen bei Fieber (DD Infekt)
- Rheumaserologie: RF/anti-CCP, ANA, ANCA, Anti-dsDNA, C3/4, anti-(U1)RNP, anti-SSA/B (DD Kollagenose, RA)
- Kryoglobuline, Hepatitis-Serologie (HBV/HCV)
Oft bei Hepatitis C

Table 4. Selected Conditions Mimicking Primary Systemic Vasculitis

Antiphospholipid syndrome

Atheroembolic disease

Atheromatous vascular disease

Cocaine and amphetamine abuse

Hypersensitivity reactions

Infective endocarditis

Multiple myeloma

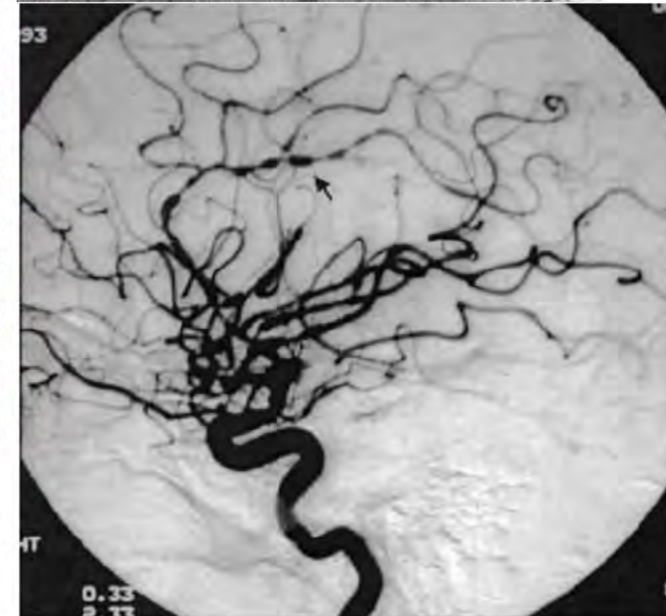
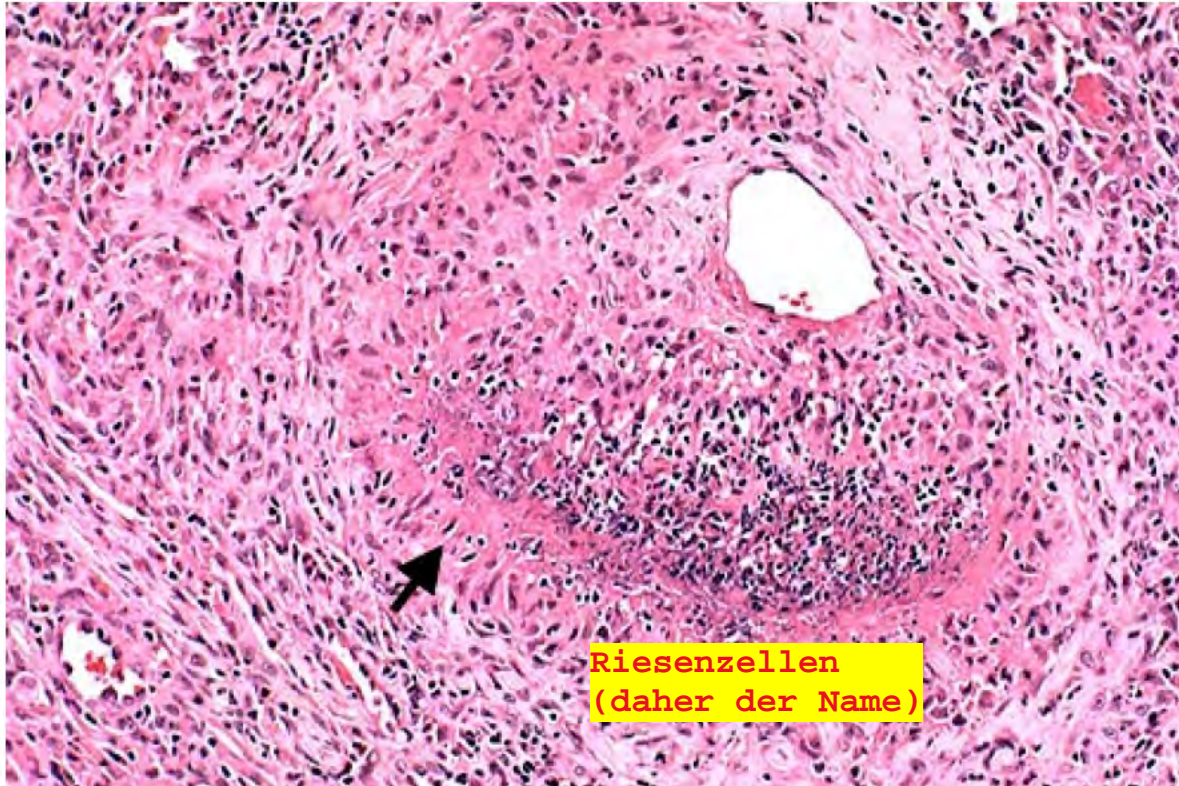
Paraneoplastic syndromes

Secondary causes of vasculitis
(rheumatoid arthritis, systemic
lupus erythematosus, scleroderma,
hepatitis B and C infection,
lymphoma, and solid organ
malignancy)

Sickle cell disease

Durch Histologie

Diagnosesicherung bei Vaskulitiden



Kleingefässvaskulitiden:

ANCA-assoziierte Vaskulitis, Vaskulitis bei Kryoglobulinämie u.a.

Hautbeteiligung!!



Klinische Zeichen von Vaskulitiden

Purpura: The Basics

- The term [purpura](#) is used to describe red-purple lesions that result from the extravasation of blood into the skin or mucous membranes
- Purpura may be palpable or non-palpable (flat/macular)
 - Macular purpura is divided into two morphologies based on size:
 - [Petechiae](#): small lesions (< 3 mm)
 - [Ecchymoses](#): larger lesions (>5mm)
- The type of lesion present is usually indicative of the underlying pathogenesis:
 - Macular purpura is typically non-inflammatory
 - Palpable purpura is a sign of vascular inflammation ([vasculitis](#))

Klinische Zeichen von Vaskulitiden

Causes of Non-Palpable Purpura

■ Petechiae

- Abnormal platelet function
- DIC and infection
- Increased intravascular venous pressures
- Thrombocytopenia
 - Idiopathic
 - Drug-induced
 - Thrombotic
- Some inflammatory skin diseases

■ Ecchymoses

- Coagulation defects
- DIC and infection
- External trauma
- Skin weakness/fragility
- Waldenstrom hypergammaglobulinemic purpura

DIC: Disseminierte
Intravasale Gerinnung

Klassisches Bild der Prurpura



Livedo Racemosa

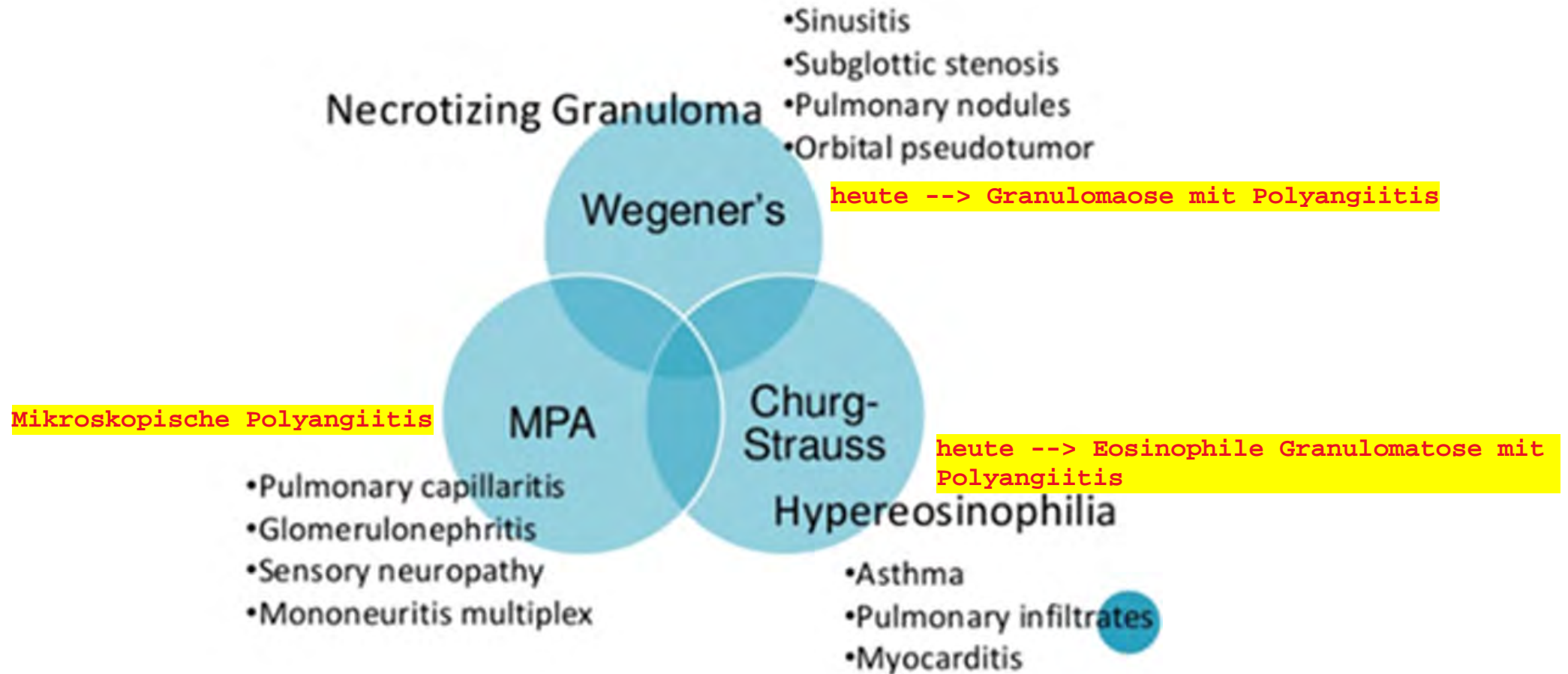


Livedo Reticularis



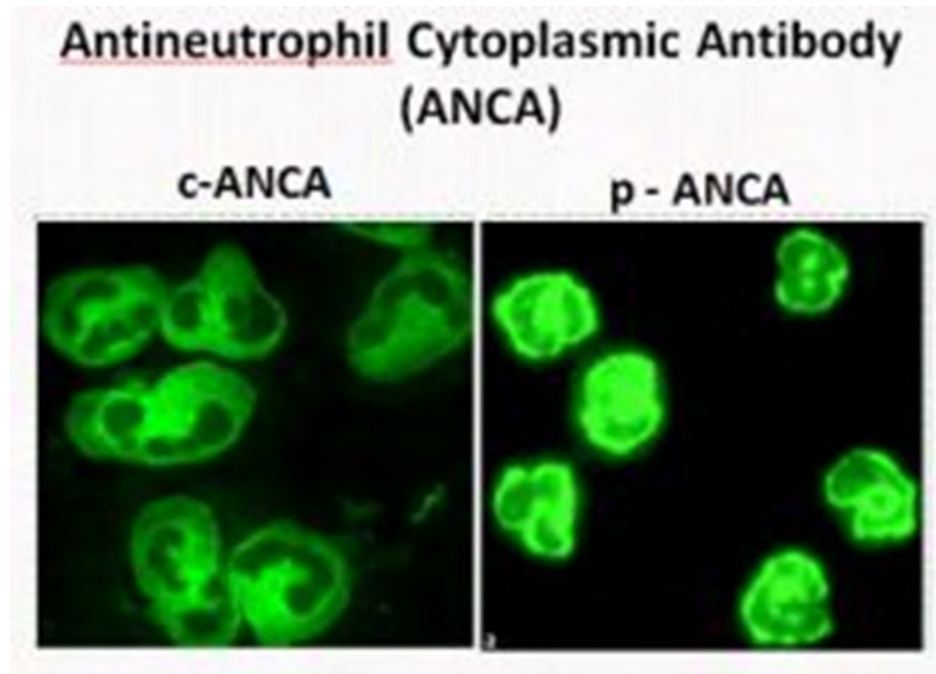
ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Haben Autoantikörper



AAV – ANCA

Autoantigene im Zytoplasma
(Bei anderen Rheumatischen Krankheiten im Zellkern)



In fixierten Granulozyten

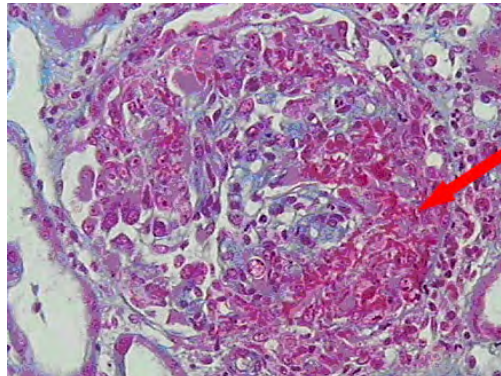
- Muster:
 - c-ANCA – cytoplasmic
 - p-ANCA – perinuclear
- ELISA für PR3/MPO höhere Spezifität/Sensitivität
- Auch als Screening-Untersuchung
- Details s. VL Immunologie auch Pathogenese dort!
- Diagnose der AAV mit Klinik – behandelt wird ja auch die Klinik

Granulomatose mit Polayangiitis (GPA, Wegener)

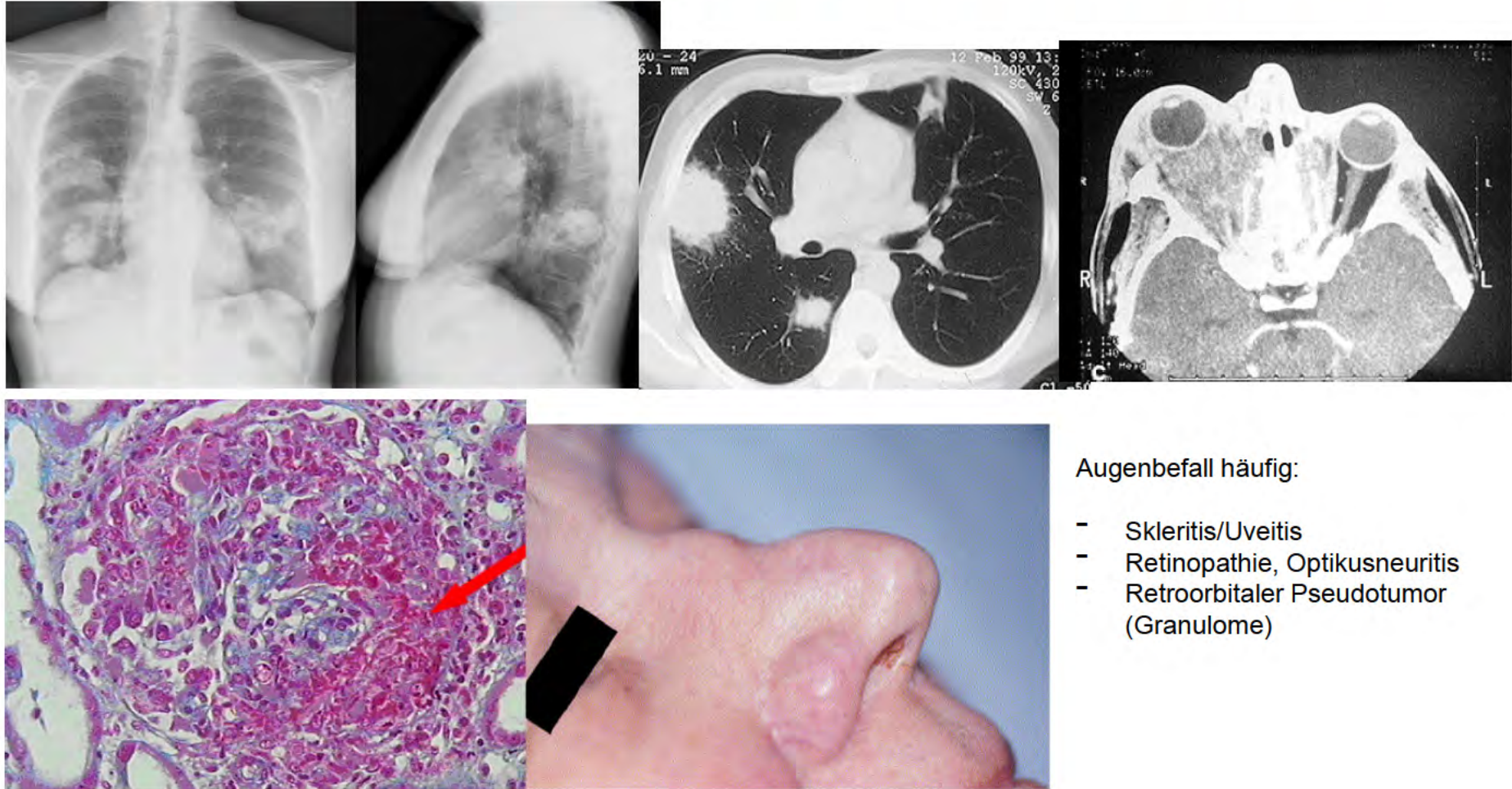
c-ANCA/PR-3

Auch bei Lepra, Sarkoidose, Tuberkulose

- **Verteilung: Frauen/Männer gleich, 50-60J.**
- **Klinik:** Befall d. Respirationstraktes (überall inkl. HNO, Sattelnase, Otitis media, Larynx), GN (80% im Verlauf), Neuritis, Purpura, Arthralgien/Arthritis **Glomerulonephritis**
- Limitiert: ohne Nierenbeteiligung, keine «vaskulit. Features», «Kopfwegener» – 10% entwickeln generalisierte GPA
- Generalisiert: oberer und unterer Respirationstrakt und Niere (3 Lok.)
- Diagnose: Klinik, ANCA, Biopsie: granulomatöse Vaskulitis, Niere: nekrotisierende GN/RPGN – Niere meist OHNE Granulome



Granulomatose mit Polayangiitis (GPA, Wegener)



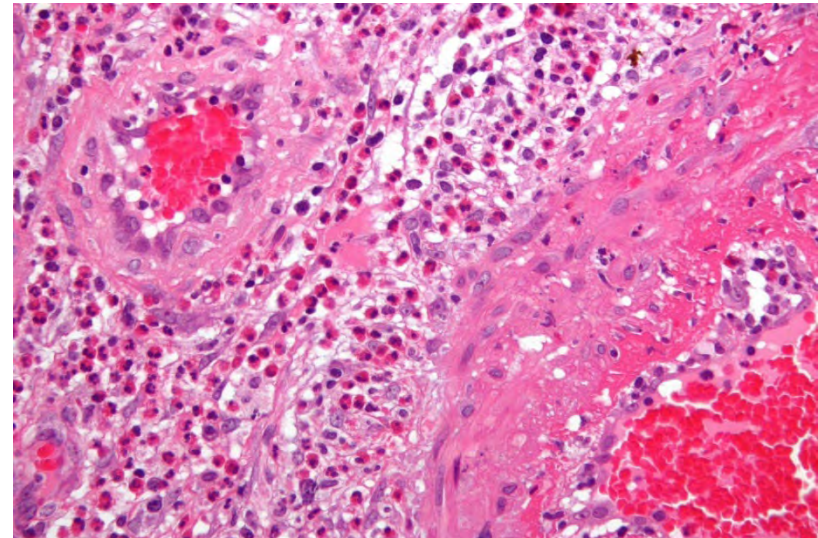
Augenbefall häufig:

- Skleritis/Uveitis
- Retinopathie, Optikusatinitis
- Retroorbitaler Pseudotumor (Granulome)

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

(Churg-Strauss Syndrom)

- **3 Phasen:** 1) Asthma, allerg. Rhinitis (Leukotrien-Antagonisten) 2) eosinophile Pneumonie, Gastroenteritis 3) systemische Vaskulitis
- Klinik: klass. Trias Asthma bronchiale, systemische Vaskulitis (Nervenbeteiligung), Bluteosinophilie. Auch Koronariitis, Myokarditis, selten GN **Seltener wie bei den anderen**
- **Diagnose:** Klinik, p-ANCA (50%), Eosinophilie, IgE



Tab. 2 Organbeteiligungen bei den verschiedenen mit Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper(ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (ungefähre Prozentangaben nach [31–33])

Organbeteiligung	GPA (%)	MPA (%)	EGPA (%)
HNO-Trakt (Rhinitis, Sinusitis)	>90	Keine Angabe	48
Asthma	Keine Angabe	Keine Angabe	91
Lunge (z. B. Infiltrate, alveoläre Hämorrhagie, bei GPA: pulmonale Raumforderungen)	50–70	25	91
Gelenke (Arthralgien/Myalgien, Arthritis)	60–80	50	69
Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis)	50–70	80	22
Herz (Myokarditis, Perikarderguss)	5–20	5–20	32
Haut (Purpura, Ulzera)	20–30	60	40
Peripheres Nervensystem (sensomotorische Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex)	40	60	52
Gastrointestinaltrakt (Ulzera, Blutungen, Perforationen)	3–8	30	23
ZNS-Beteiligung (Vaskulitis mit Ischämien, Blutungen, bei GPA: Meningitis)	10	10	5

GPA Granulomatose mit Polyangiitis, *MPA* Mikroskopische Polyangiitis, *EGPA* Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, *HNO* Hals-Nasen-Ohren, *ZNS* Zentralnervensystem

AAV - Therapie

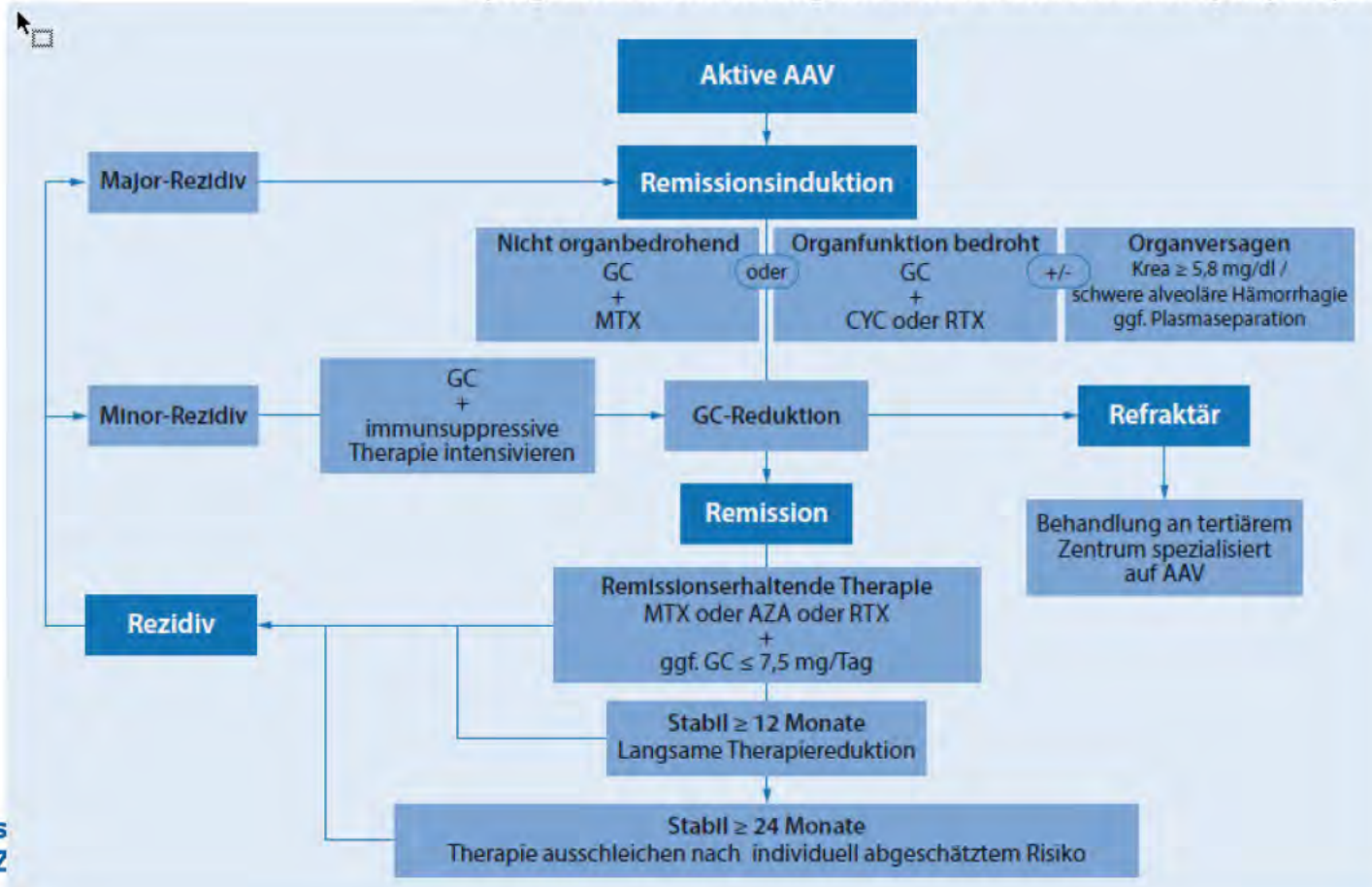
Kategorie

Initialphase (lokalisiert)
frühe Generalisierungsphase
generalisiert

schwer
refraktär

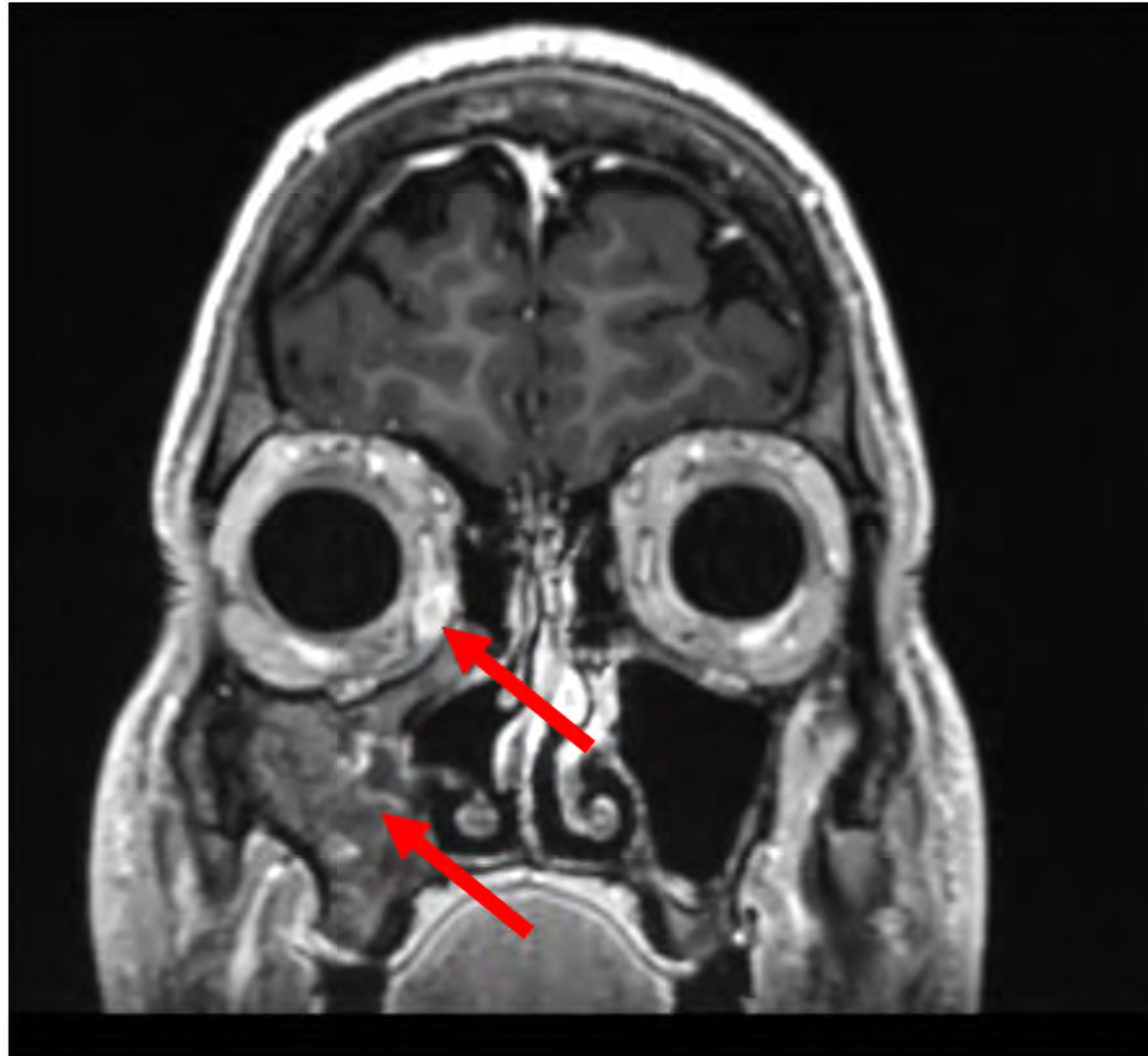
Definition

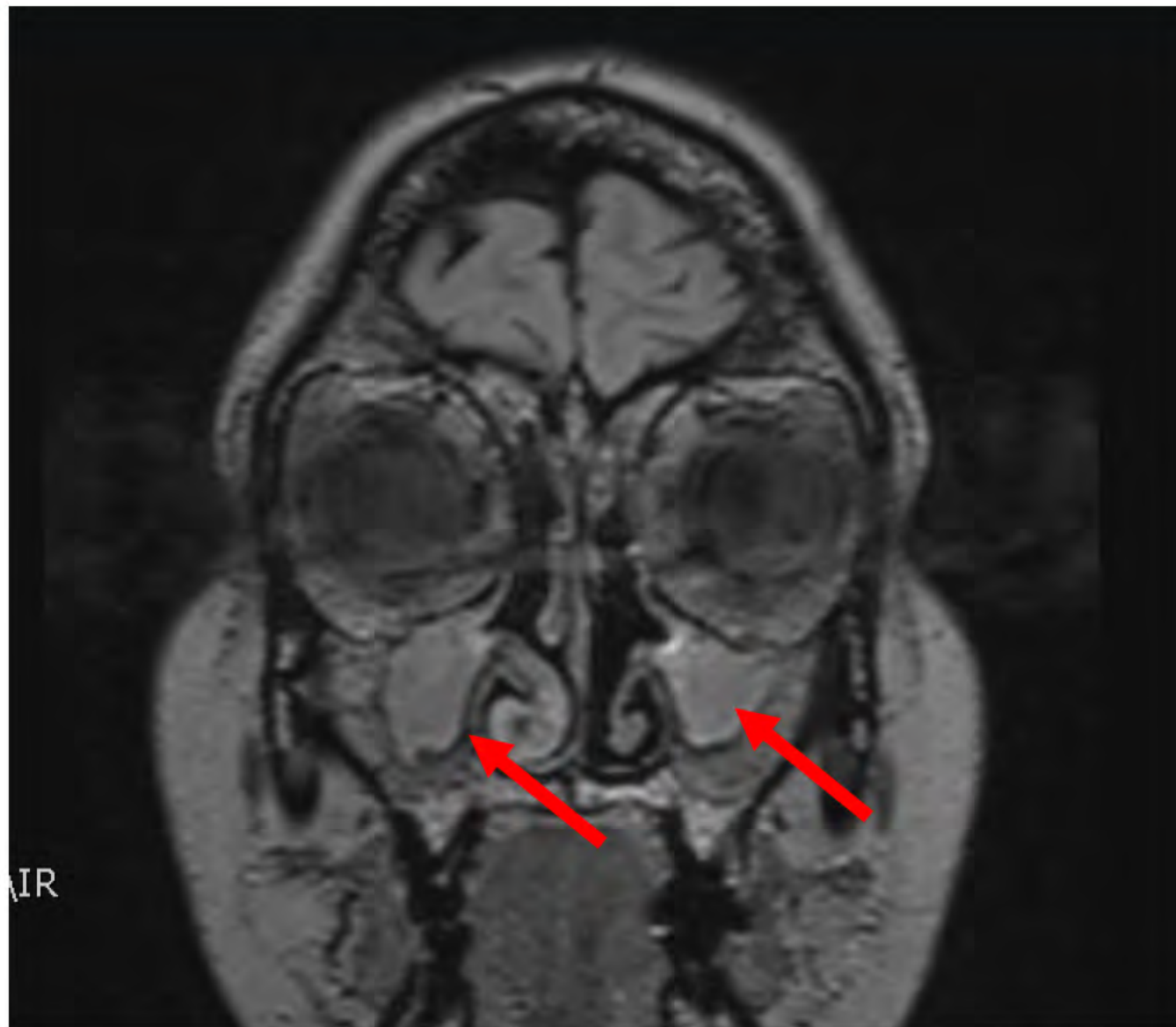
Erkrankung beschränkt auf oberen und unteren Respirationstrakt
nicht lebens- oder organbedrohende Manifestationen
nieren- oder andere organbedrohende Erkrankung, Serumkreatinin $< 5,6$ mg/dl
(< 500 $\mu\text{mol/l}$)
Versagen von Nieren- oder anderen lebensnotwendigen Organen, Kreatinin $> 5,6$ mg/dl
progrediente Erkrankung unter Glukokortikoid- und Cyclophosphamid-Therapie

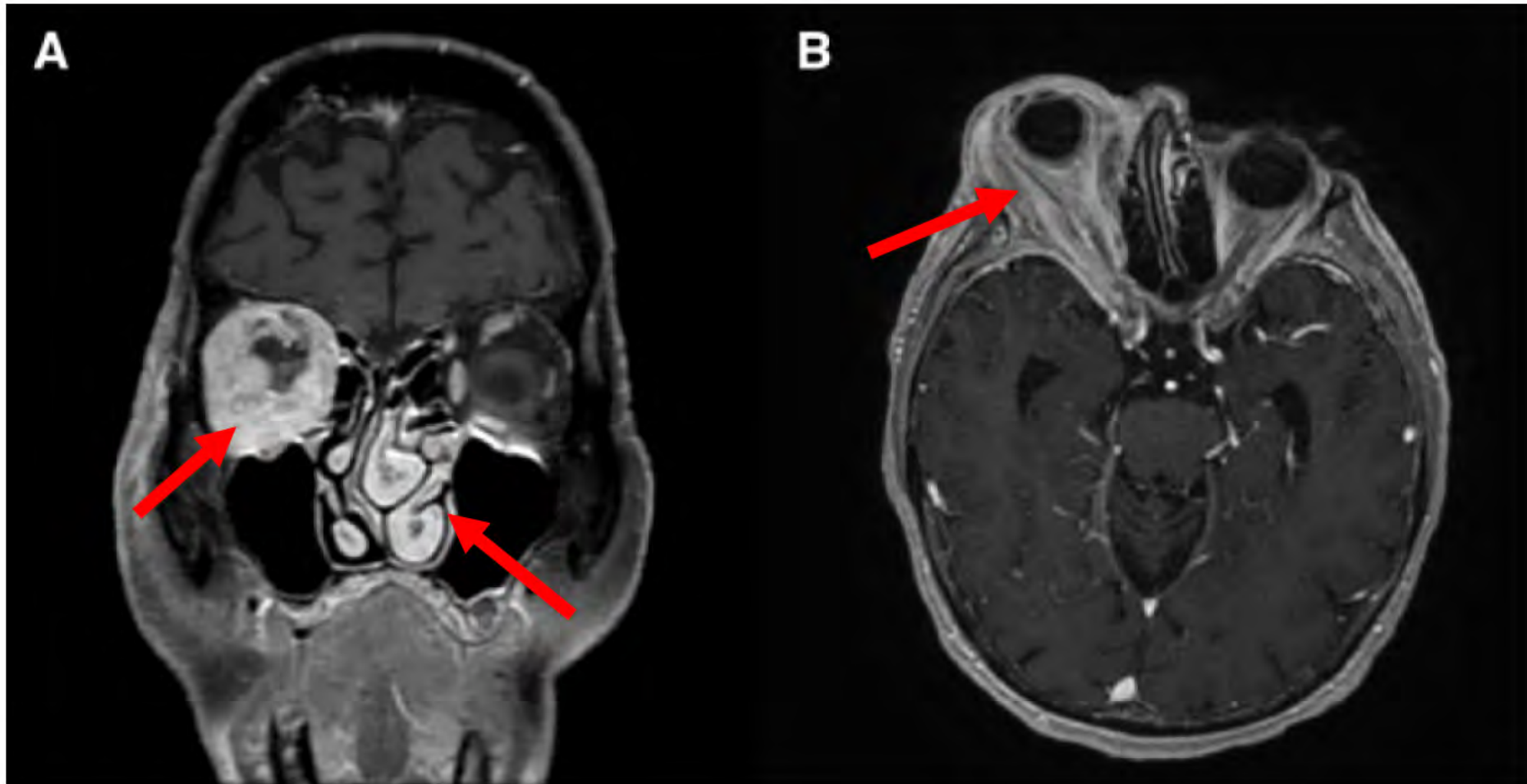


MTX - Metothrexat
RTX - Rituximab
CYC - Cyclophosphamid
GC - Glucocorticoide

Für die eosinophile gibt es
noch andere Sachen







Fall

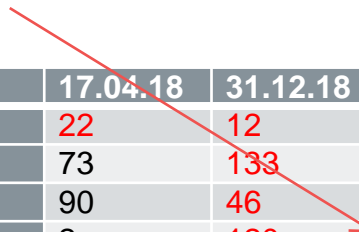
- 1938 geb. Mann
- GPA seit 2006
- initial Sinusitis, Sattelnase, Septum-Perforation, Tränenkanalstenose bds., chron. Dakryozystitis, subglottische Stenose, erosive Tracheitis
- St.n. Therapie mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat
- Mitbeurteilung bei chron. Dakryozystitis 04/18 (keine Therapie)



Fall

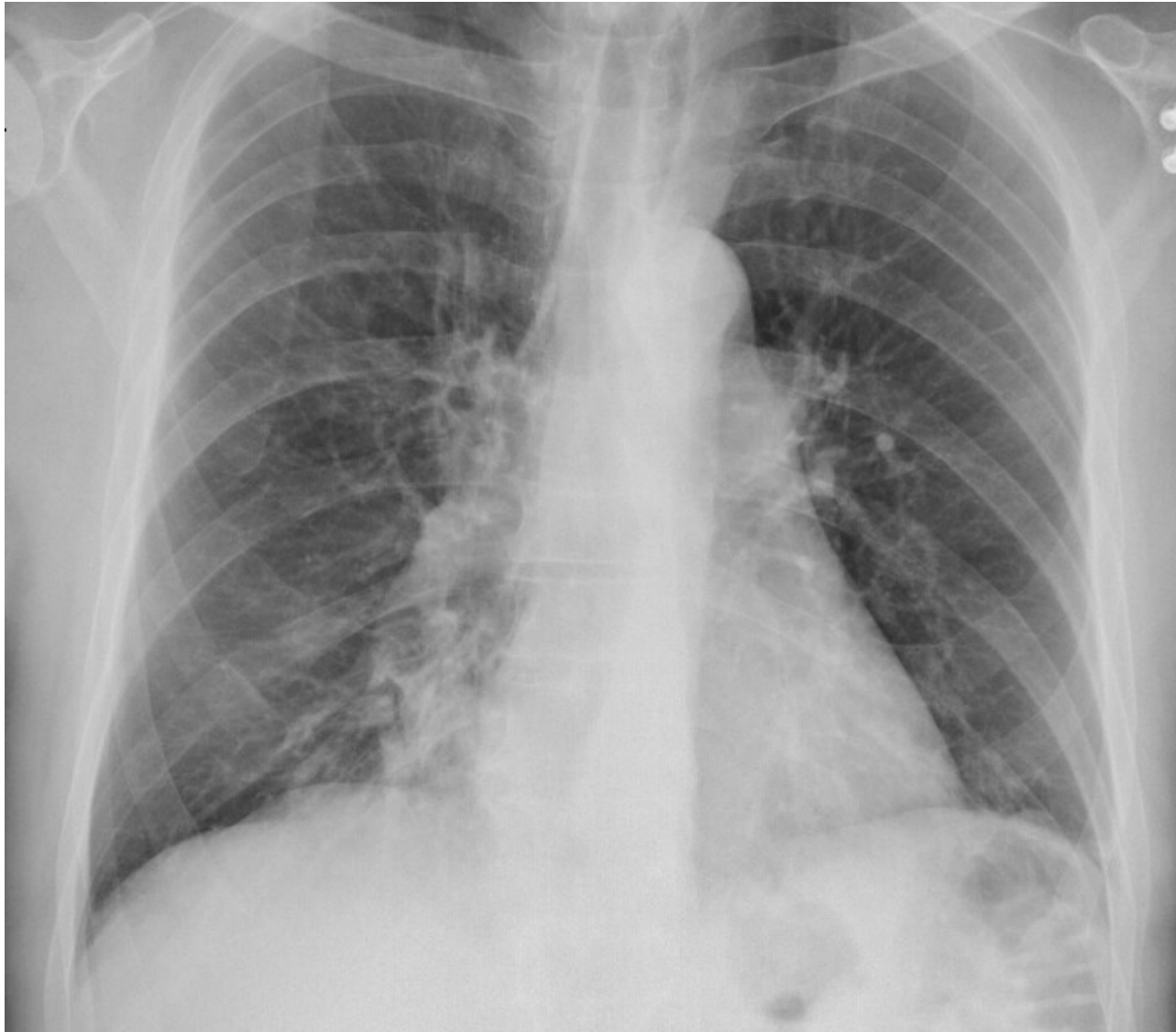
- 1938 geb. Mann
- GPA seit 2006
- initial Sinusitis, Sattelnase, Septum-Perforation, Tränenkanalstenose bds., chron. Dakryozystitis, subglottische Stenose, erosive Tracheitis
- St.n. Therapie mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat
- Mitbeurteilung bei chron. Dakryozystitis 04/18 (keine Therapie)

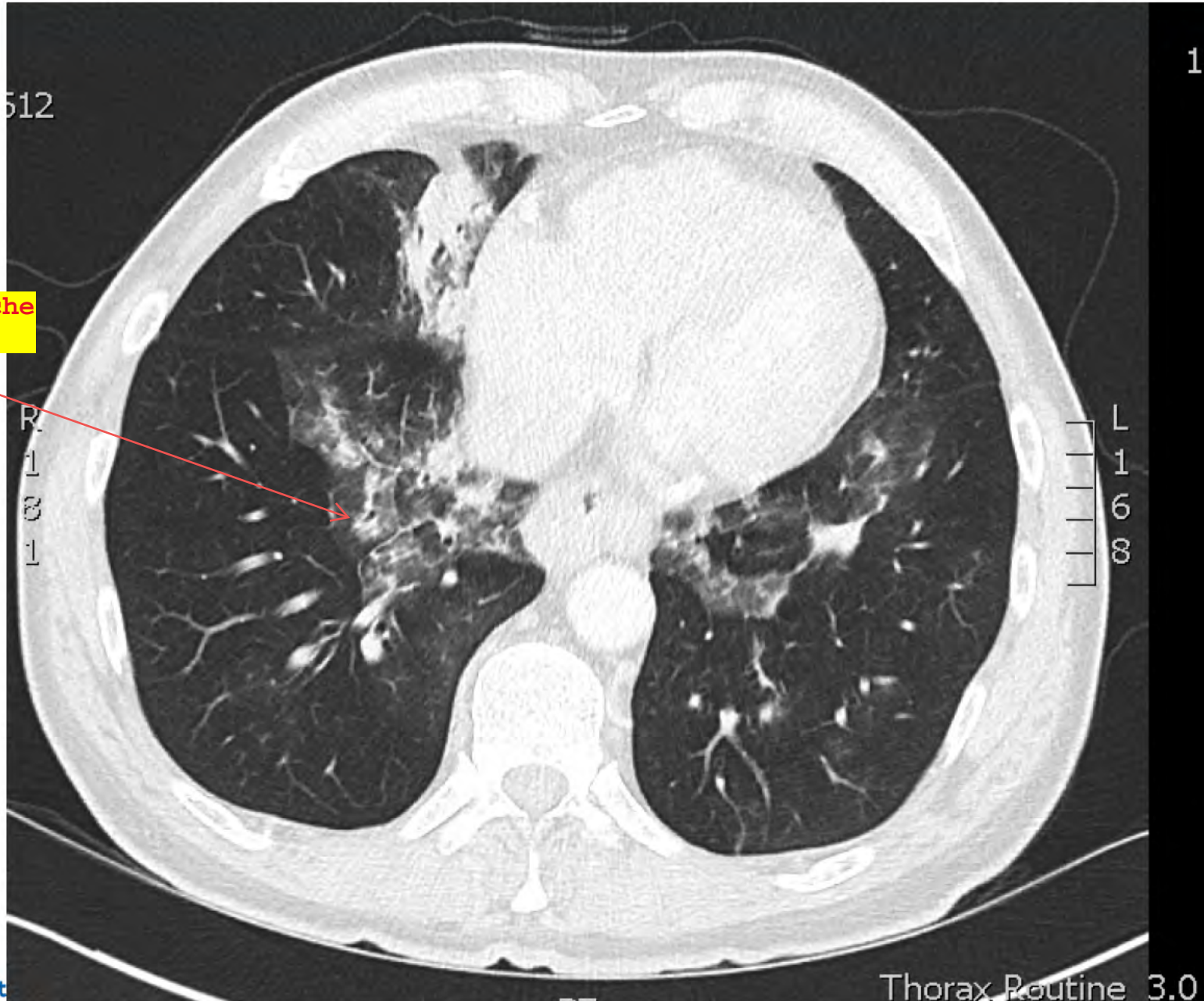
Erythrozyten im Urin



Datum	17.04.18	31.12.18	28.01.19	04.03.19	03.06.19	09.10.19
CRP mg/l	22	12	3.9	2.1	2.3	3.5
Krea umol/l	73	133	113	108	94	101
GFR ml/min	90	46	56	60	71	65
Urin Erys	2	120	29 (dysm)	12 (dysm)	11	6
Urin Protein	-	++	+	+	(+)	-
PR3-ANCA U/ml	11	62	23	18	15	13

Fall





Folge --> hämorrhagische
Alveolitis

Fall

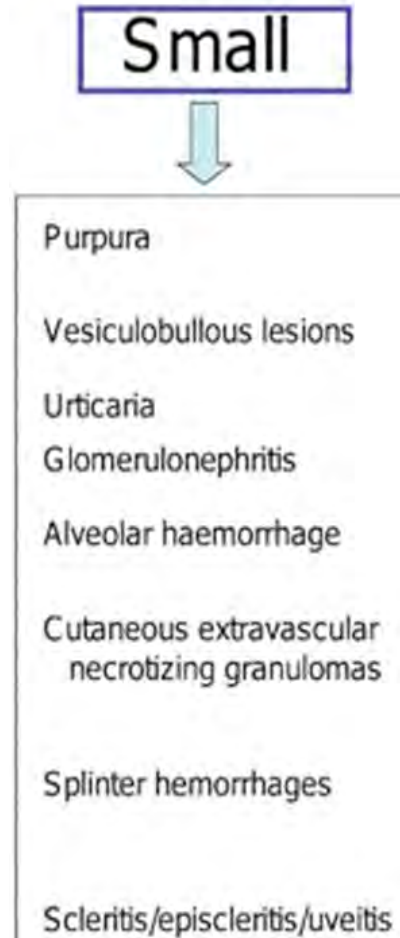
- 1938 geb. Mann
- GPA seit 2006
- initial Sinusitis, Sattelnase, Septum-Perforation, Tränenkanalstenose bds., chron. Dakryozystitis, subglottische Stenose, erosive Tracheitis
- St.n. Therapie mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat
- Mitbeurteilung bei chron. Dakryozystitis 04/18 (keine Therapie)
- Rezidiv 12/2018: Hämoptoe, Nierenbeteiligung, Myalgien/Arthralgien, Fieber, PNP, Purpura an den Unterschenkeln

Datum	17.04.18	31.12.18	28.01.19	04.03.19	03.06.19	09.10.19
CRP mg/l	22	12	3.9	2.1	2.3	3.5
Krea umol/l	73	133	113	108	94	101
GFR ml/min	90	46	56	60	71	65
Urin Erys	2	120	29 (dysm)	12 (dysm)	11	6
Urin Protein	-	++	+	+	(+)	-
PR3-ANCA U/ml	11	62	23	18	15	13

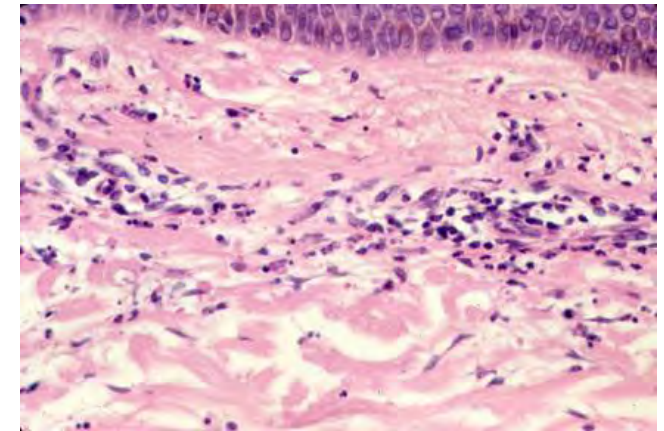


Mikroskopische --> sieht aus wie Lungenfibrose

Kleingefässvaskulitiden



- IgA Vaskulitis
- Kryoglobulinämische Vaskulitis
- Hypocomplementämische Urtikariavaskulitis (anti-C1q)
- Anti-GBM disease (Goodpasture-Syndrom)



- Kutane leukozytoklastische Vaskulitis

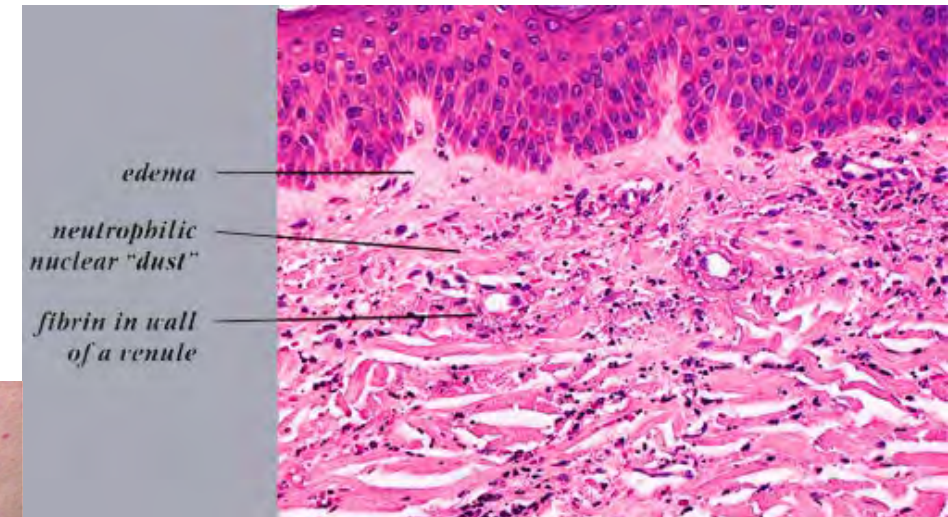
Beschreibender Begriff für die Veränderung



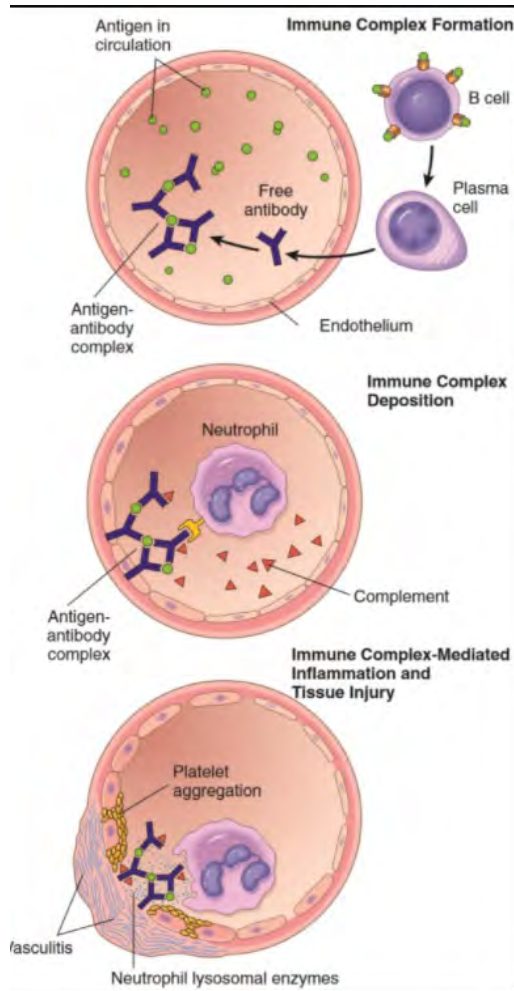
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis

Auf die Haut beschränkt, histol. nicht von systemischen Vaskulitiden unterscheidbar

- **Oft Medikamenten-induziert:** Penicillin, Sulfonamide, Chinolone, Thiazide, Allopurinol, Propylthiouracil
- **Klinik: palpable Purpura**
- **Diagnose: Biopsie (?)**
- **Prognose: meistens gut, limitierter Verlauf, isolierte Episode**
- **Therapie: symptomatisch, Medikament absetzen**



Leukozytoklasie



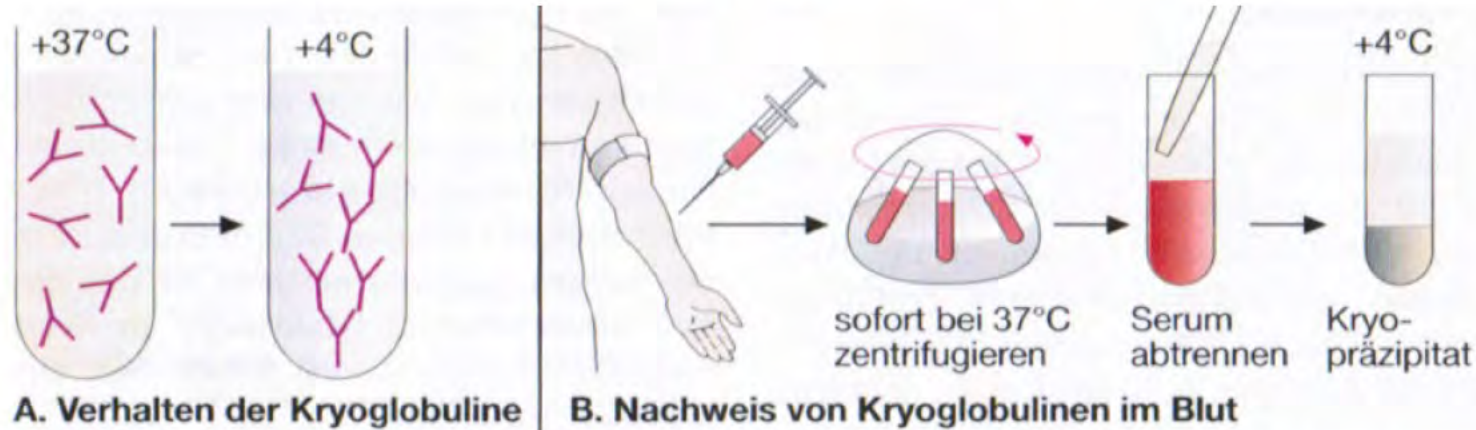
Immunkomplexe

- **Verbindungen aus (Auto-)Antikörpern und Antigenen**
 - Das können auch andere Antikörper sein (Anti-idiotypische Ak, RF)
- **Lagern sich an den Wänden kleiner Gefäße ab**
- **Führen zur Entzündung dort**
 - IgA-Vaskulitis: IgA und Antigen
 - Kryoglobulinämie: Kryoglobuline und Antigen, z.B. HCV-Proteine **Hepatitis C**
 - Rheumatoide Arthritis: RF und andere Antikörper
- **Keine oder kaum Immunkomplexe: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (sog. pauci-immun)**

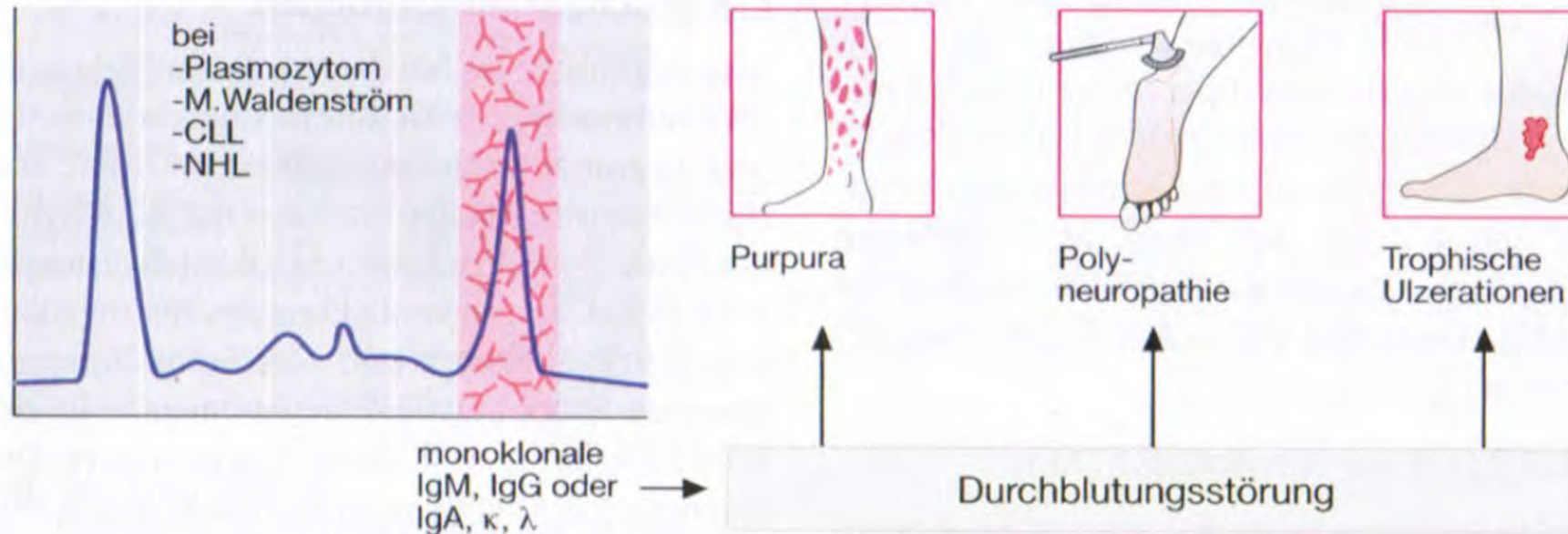
Kryoglobulinämie

Nicht verwechseln mit Kälteagglutininen

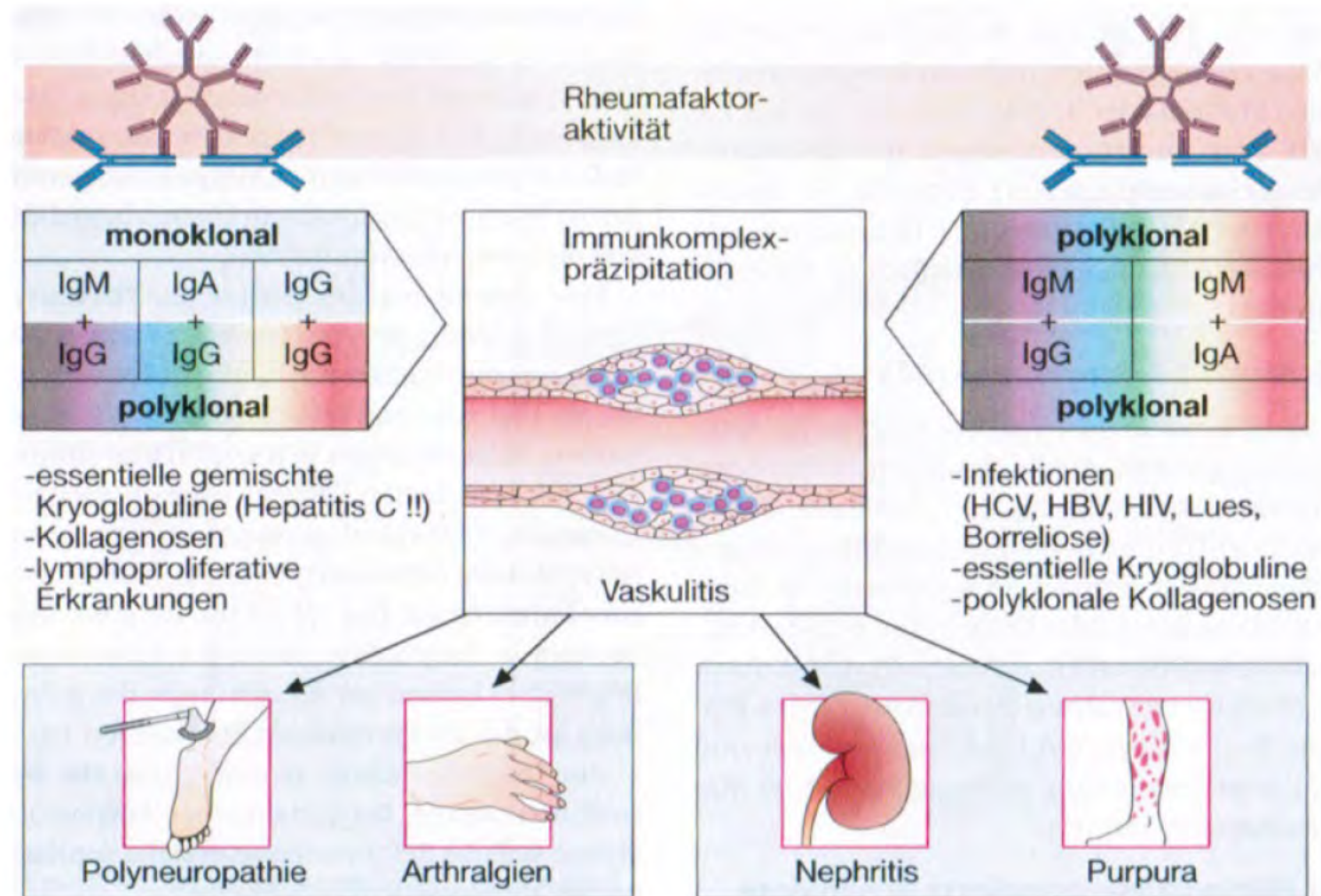
--> führt zu einer Kälte getriggerten Hämolyse



"Meltzer's triad" of purpura, arthralgias, and weakness is seen in as few as 25 to 30 percent of patients



Kryoglobulinämie



Kryoglobulinämie

Untersuchungen	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Material	Serum		
IMMUNGLOBULINE			
IgG Serum	* 5.4	g/l	7.0-16.0
IgA Serum	* 0.39	g/l	0.7-4.0
IgM Serum	2.3	g/l	0.4-2.3
IMMUNGLOBULINE (SPEZ.)			
Immunfixation Serum	schwach pos. (1)		
Freie Kappa-Ketten	* 29.14	ng/L	3.30-19.40
Freie Lambda-Ketten	9.58	ng/L	5.71-26.30
Kappa/Lambda-Quot.frei	* 3.04	Koeff.	0.26-1.65
Kryoglobulin	positiv		neg.
Kryoglobulin-Typ	Typ II (2)		
Kryofibrinogen	negativ		neg.
KOMPLEMENTFAKTOREN			
Kompl. Faktor C3c	1.05	g/l	0.8-1.6
Kompl. Faktor C4	* <0.01	g/l	0.10-0.40
ENTZÜNDUNGSFAKTOREN			
C1q-Immunkomplexe	<25	ug/ml	<55
C3d-Immunkomplexe	<25	ug/ml	<40
ß-2 Mikroglobulin	2.28	ng/l	<2.50
AUTOANTIKÖRPER			
SLE, MCTD, Sjögren-Syndrom			
Antinukleäre AK	negativ	Titer	<1:320
ANA:Zytoplasma	negativ	Titer	<1:320
Rheumaserologie			
Rheumafaktor	* 561	IU/ml	<10
Anti-CCP	0	E/ml	<10

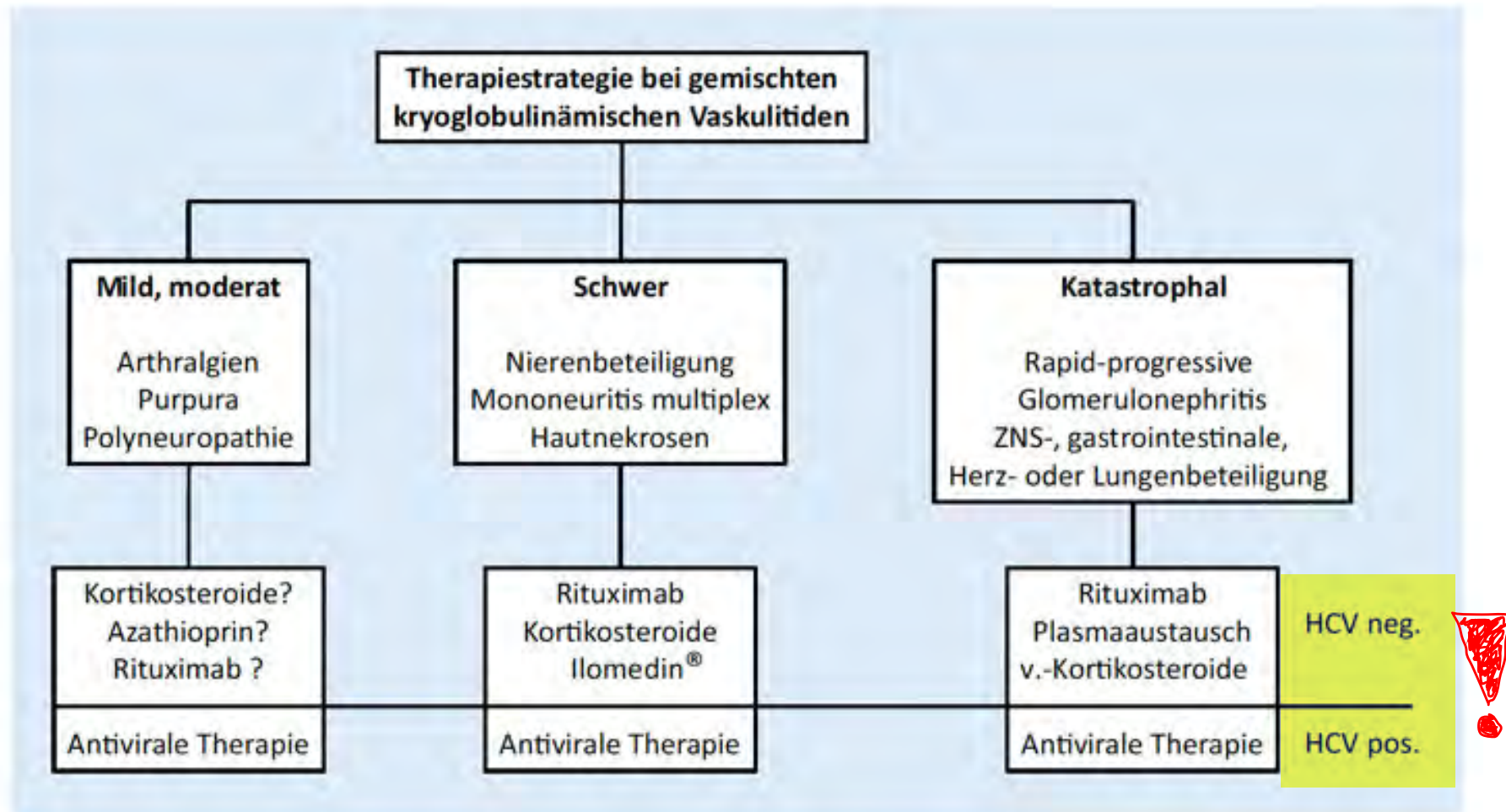
Legende: * Pathologischer Wert

RF/C4 – «Kryoglobulin
des kleinen Mannes»

Kryoglobulinämie



Therapie der Kryoglobulinämie



Fall

- Pat. 51 J. initial überwiesen wg. V.a. Kollagenose nach Ischämie Dig. III re.,
- ANA pos., RF pos.
- 2019 Diagnose einer demyelinisierenden PNP/überlappend isoliert Sulcus ulnaris-Syndrom
- rheumatol. Vorstellung empfohlen, Pat. teils nicht sehr compliant
- > 01/2020 Diagnose kryoglobulinämische Vaskulitis Typ II Brouet (IgM kappa), keine Hepatitis, Quantiferon neg., Lues neg., Immunfixation neg.
- > möchte keine Therapie



Fall

- Pat. 51 J. initial überwiesen wg. V.a. Kollagenose nach Ischämie Dig. III re.,
- ANA pos., RF pos.
- 2019 Diagnose einer demyelinisierenden PNP/überlappend isoliert Sulcus ulnaris-Syndrom
- rheumatol. Vorstellung empfohlen, Pat. teils nicht sehr compliant
- > 01/2020 Diagnose kryoglobulinämische Vaskulitis Typ II Brouet (IgM kappa), keine Hepatitis, Quantiferon neg., Lues neg., Immunfixation neg.
- > möchte keine Therapie
- 05/2020 Zuweisung Neurologie wg. Verschlechterung PNP (u.a. Grosszehenhebung M1 links)
- Therapie Rituximab – zwischenzeitlich krit. Ischämie re. Fuss -> PTA



Fragen

